

БИОЛОГИЯ И ФИЗИКА

М. В. Волькенштейн

1. Чрезвычайная сложность пространственной гетерогенной структуры и поведения во времени живых организмов, начиная с отдельной клетки, ставит труднейшие задачи перед естествознанием. Мы еще далеки от подлинного научного понимания жизни и, следовательно, от ее искусственного воспроизведения. Однако во второй половине XX века заложены надежные основы для решения этих задач — прежде всего благодаря построению и развитию молекулярной биологии. Создание молекулярной генетики, установление механизма синтеза белков и генетического кода означает раскрытие тайн наследственности и изменчивости — важнейших проявлений жизни. Эти грандиозные успехи позволяют сейчас перейти на подступы к гораздо более сложным проблемам развития и дифференциации клеток, морфогенеза и канцерогенеза, поведения организма как целостной системы. Здесь установлены поразительные биологические факты и закономерности, но их объяснение — дело будущего. Еще меньше исследована высшая нервная деятельность — память и мышление, сознание.

В биологии возможны лишь два направления научной мысли — *tertium non datur*. Либо должно признать невозможность объяснения жизни исходя из общих положений строгого естествознания — физики и химии, либо такое объяснение возможно и его нужно найти. И прямое, и обратное положения требуют научных доказательств. Если такие доказательства найдены или будут найдены, то проблема приобретает уже не только философский, но конкретный естественнонаучный характер. Она сводится, тем самым, к вопросу о соотношении биологии и физики, т. е. к вопросу о возможности объяснения биологических явлений на основе общих закономерностей, характеризующих строение и свойства материи — вещества и поля.

Часто говорят о невозможности «сведения» сложного к более простому, биологии к физике. Так называемый редукционизм считается некоторыми недопустимой ересью. Однако любые рассуждения о «сводимости» или «несводимости», на наш взгляд, просто лишены смысла. Речь идет не о подчинении биологии физике, но о выяснении единства живой и неживой природы или отсутствия такого единства. Качественное различие лягушки и кристалла кварца вполне очевидно, — но вопрос поставлен так: можно или нельзя объяснить строение и свойства этих материальных объектов с помощью единых научных законов, т. е. с помощью физики? Надо отметить также, что представления о «несводимости» всегда препятствовали развитию науки. «Несводимость» в биологии эквивалентна витализму. В действительности физика, как наука о веществе и поле, никак не более проста, чем биология. Понятие «редукционизма» здесь ложно, и с гораздо большим основанием следует говорить об интеграции науки. Кстати, уместно вспомнить о сходных дискуссиях по поводу соотношения химии и физики, казавшихся актуальными лет двадцать назад. Сейчас

совершенно ясно, что в химических превращениях нет никаких явлений, кроме физических, и химия «сводится» к квантовой механике, статистической механике и физической кинетике. Это ни в коей мере не отменяет самостоятельности и значимости великой науки — химии. Наоборот, химия получает более глубокое и общее обоснование. Здесь также проявляется не редукционизм, но интегратизм современного естествознания.

Как же решается поставленный вопрос? Очевидно, что концепции далеких от физики биологов-виталистов, среди которых были и очень крупные эмбриологи, зоологи и т. д. (Г. Дриш, Л. С. Берг, А. Г. Гурвич и др.), сегодня не представляют интереса. Чисто биологическая аргументация здесь недостаточна — нельзя судить о содержании наиболее общих биологических закономерностей, не выходя за их пределы. Однако и самые выдающиеся представители физической мысли решали вопрос о соотношении физики и биологии по-разному.

2. В ряде статей и докладов Бор¹ исходил при рассмотрении этой проблемы из принципа дополнительности. Вначале он считал, что познание живого организма как атомно-молекулярной системы принципиально дополнительно к его познанию как целостной системы. В этом смысле жизнь не объяснима и должна рассматриваться как первичный постулат, подобно кванту действия в квантовой механике. В дальнейшем взгляды Бора изменялись (вероятно, под влиянием развития молекулярной биологии), и он говорил уже не о принципиальной, но о практической дополнительности, определяемой чрезвычайной сложностью организма². Бор ясно указал на изменение своих взглядов в письме к автору этих строк, опубликованном в книге³.

Напротив, Шрёдингер в своей замечательной книге⁴ исходил из возможности физического истолкования жизни. Он сформулировал общие положения термодинамики жизненных процессов и поставил ряд вопросов, ответы на которые в дальнейшем дала молекулярная биология. Книга Шрёдингера сыграла важную стимулирующую роль в реальном развитии науки.

В монографии Эльзассера⁵ доказывается несовместимость жизни с установленными положениями физики. Эльзассер считает необъяснимым возрастание объема информации в развивающемся организме и именует это «биотонной» закономерностью. Рассуждения Эльзассера были подвергнуты детальной критике в работе Равена⁶, а также в книге⁷. Во-первых, сама оценка объема информации в клетке или в организме совершенно условна, и существенно не количество информации, а информационная программа развития (см.⁸). Во-вторых, объем информации дополнителен к энтропии, и поэтому утверждение о «биотонности» означает, в сущности, утверждение о несоблюдении второго начала термодинамики в живом организме. Игнорируя свойства организма как открытой системы, Эльзассер превращает его в вечный двигатель второго рода.

Вигнер считал, что саморепродукция биологических молекул и организмов противоречит квантовой механике⁹. Биологические объекты столь сложны, что принципиально невозможно рассмотреть их поведение на основе квантовой механики. Вероятность существования саморепродуцирующихся состояний практически равна нулю. Можно представить гамильтониан, управляющий поведением сложной системы, беспорядочной симметричной матрицей. Состояние организма описывается вектором \mathbf{v} в пространстве состояний, аналогичный вектор для продуктов питания обозначим \mathbf{w} . Общий вектор для организма плюс пища

$$\Phi = \mathbf{v} \times \mathbf{w}.$$

После репродукции

$$\Psi = \mathbf{v} \times \mathbf{v} \times \mathbf{r},$$

где \mathbf{r} характеризует отходы пищи и координаты двух организмов. Имеем N -мерное пространство организма и R -мерное для \mathbf{r} . Если матрица «столкновений» S , создающая конечное состояние в результате взаимодействия организма и пищи, беспорядочна, стохастична, то

$$v_{\mathbf{k}} v_{\lambda} r_{\mu} = \sum_{\mathbf{k}', \lambda', \mu'} S_{\mathbf{k}\lambda\mu, \mathbf{k}'\lambda'\mu'} v_{\mathbf{k}'} w_{\lambda'} r_{\mu'}.$$

Этому соотношению отвечают N^2R уравнений. Число неизвестных: N значений v , R значений r и NR значений w , т. е. $N + R + NR$, меньше числа уравнений, так что было бы чудом, если бы эти неизвестные удовлетворяли написанному соотношению.

Этот расчет совершенно строг, если считать матрицу беспорядочной. Вигнер, вслед за Эльзассером, считает даже редупликацию двойной спирали ДНК следствием «биотонной» закономерности.

В действительности, как это строго показал Эйген¹⁰, матрица S не беспорядочна. Вигнер не учитывает инструктирующих свойств информационных макромолекул. Все рассуждение поэтому не имеет отношения к действительности, и вывод Вигнера о необходимости модификации законов и концепций квантовой механики применительно к биологии оказывается ложным. В то же время применение квантовой механики к макроскопическим системам (а организм принципиально макроскопичен; см. ⁴) требует специального рассмотрения.

Представления о биотонности, которые можно определить как «физический витализм», опровергаются. Однако само их возникновение отражает реальные трудности в построении физической теории основных биологических явлений.

Привычная формулировка физического закона имеет каузальный характер. Она отвечает на вопрос «вследствие чего?». Определяется причина явления — динамическая или статистическая.

Напротив, биологический закон формулируется, как правило, финалистически. Дается ответ на вопрос «для чего?» Так, филогенетическое развитие жирафы привело к очень длинной шее для того, чтобы жирафы могли питаться листьями высоких деревьев. При естественном отборе выживают организмы, наиболее приспособленные к условиям среды, — такова цель естественного отбора.

Противоречие между биологией и физикой представляется противоречием между финалистическим и каузальным описанием явлений. Эта контроверза, однако, кажущаяся.

Любая физическая закономерность, выраженная некоторым вариационным принципом, приобретает финалистический характер. Вспомним принципы Мопертюи и Ферма, закон Ле Шателье, правило Ленца. Можно формулировать второе начало термодинамики для изолированной системы, исходя из статистических причинных закономерностей; можно, наоборот, считать целью эволюционирующей системы достижение максимума энтропии и записать закон в виде

$$(\delta S)_e = 0, \quad (\delta^2 S)_e < 0.$$

Можно транскрибировать установленные физические закономерности из каузальных в финалистические и обратно. Преимущественный финализм в биологии определяется, очевидно, исключительной сложностью явлений и громадными трудностями в нахождении их причинного объяснения. В физике такое объяснение в конечном счете сводится

к атомномолекулярному. Проследить путь от атомного строения веществ, из которых состоит организм, до эволюции видов необычайно трудно. Как мы видели, многие считают, что такого пути нет вовсе.

Однако снятие противоречия между каузальностью и финализмом еще ничего не решает.

3. В XIX веке были построены две великие эволюционные теории. Первая из них — второе начало термодинамики — дает закон эволюции вещества в изолированной системе к его наиболее вероятному состоянию, характеризуемому максимальной неупорядоченностью, максимальной энтропией. Вторая теория — теория биологической эволюции Дарвина, — напротив, дает закон эволюции живых систем от наименее совершенных микроорганизмов до высоко упорядоченной структуры организма *Homo sapiens* с его мыслящим мозгом. Между этими теориями имеется реальное противоречие: биологическая эволюция, филогенез (а также онтогенез) никак не согласуются с равновесной термодинамикой. Возможны следующие альтернативные толкования указанного противоречия:

1. Законы физики неприменимы к живой природе. Организмы не подчиняются второму началу, между биологией и физикой существует непродоливаемая пропасть.

2. Пропасть эту можно перейти, если создать совершенно новую физику, охватывающую как живую, так и неживую природу. Подобные ситуации встречались в науке — нахождение границ применимости классической физики привело к созданию квантовой механики и теории относительности.

3. Пропасти в действительности нет. Исходя из уже установленных положений термодинамики можно расширить ее таким образом, что онтогенез и филогенез получают естественное физическое истолкование.

Первое толкование — виталистическое. Второе соответствует концепциям Эльзасера и Вигнера. Мы видели, что они ошибочны. Однако и первое, и второе толкования могут быть отвергнуты в целом лишь при строгом доказательстве третьего.

Живой организм — неравновесная, открытая система. Едва ли не впервые значение термодинамической неравновесности организма было отмечено безвременно погибшим советским биологом Бауэром¹¹. Основным законом биологии по Бауэру гласит: «...Живые системы никогда не бывают в равновесии и исполняют за счет своей свободной энергии постоянную работу против равновесия...». И далее: «Неравновесное состояние живой материи и, следовательно, ее постоянно сохраняющаяся работоспособность обуславливаются... молекулярной структурой живой материи, а источником работы, производимой живыми системами, служит в конечном счете свободная энергия, свойственная этой молекулярной структуре, этому состоянию молекул». Бауэр предугадывал последующее развитие науки, но его работы (сохранившие сегодня лишь исторический интерес) остались непонятыми современниками, как, впрочем, и некоторыми новейшими комментаторами (см., например,¹²).

В дальнейшем Бергаланфи отчетливо сформулировал представления о неравновесности живого организма, являющегося открытой системой¹³. В такой системе может реализоваться неравновесное стационарное состояние — то, что Бергаланфи назвал «проточным равновесием» (Fließgleichgewicht).

В уже цитированной книге Шрёдингера⁴ дано качественное рассмотрение термодинамических свойств организма как открытой системы. Упорядоченность организма возрастает или остается постоянной не вопреки второму началу, а вследствие законов термодинамики. Упорядоченность

поддерживается оттоком энтропии в окружающую среду. Организм растет и развивается, так как он «питается отрицательной энтропией». Если изолировать организм вместе с веществами, необходимыми для его существования, то в полной изолированной системе будет действовать второе начало — энтропия будет возрастать.

В этом смысле «апериодический кристалл» — организм — подобен обычному растущему кристаллу. Кристаллизация жидкости сопровождается понижением энтропии, которое перекрывается ростом энтропии холодильника. Нельзя закристаллизовать жидкость, находящуюся в адиабатической оболочке.

Из этих элементарных рассуждений следует, что нет никакой «биотонности» в увеличении объема информации в организме. Информация эквивалентна неэнтропии, увеличение информации происходит и при кристаллизации жидкости.

Таким образом, противоречие между высокой упорядоченностью организма и вторым началом снимается. Это, однако, еще не объясняет биологическую эволюцию, филогенез и онтогенез.

4. Изложенные соображения имеют качественный характер. Строгая количественная формулировка требует построения термодинамики открытых систем, термодинамики неравновесных процессов. Поскольку в описание таких процессов в явной форме входит время, речь идет уже не о термостатике, но о физической кинетике. Основной вклад в развитие этой области был сделан Онзагером¹⁴, рассмотревшим сопряженные кинетические процессы, протекающие вблизи равновесия. В этом случае связь между обобщенными потоками и обобщенными силами является линейной:

$$J_i = \sum_j L_{ij} X_j.$$

Из принципа микроскопической обратимости следует, что феноменологические коэффициенты L_{ij} образуют симметричную матрицу, т. е.

$$L_{ij} = L_{ji}.$$

Соответственно, продукция энтропии в единицу времени в единице объема

$$\sigma = \sum_i J_i X_i \geq 0 \quad (1)$$

выражается квадратичной формой

$$\sigma = \sum_{i,j} L_{ij} X_i X_j.$$

Пригожин развил последовательный формализм для этой линейной области¹⁵. Ограничимся важнейшим для биологии случаем химических реакций. Вводится величина обобщенной силы — сродства, деленного на абсолютную температуру. Сродство (см.¹⁶) выражается формулой

$$\mathcal{A}_i = - \sum_k \nu_{ik} \mu_k,$$

где i — номер химической реакции, ν_{ik} — стехиометрические коэффициенты, μ_k — химические потенциалы. Следовательно,

$$\mathcal{A}_i = -RT [\ln K_i - \ln (\prod_k a_k^{\nu_{ik}})],$$

где K_i — константы равновесия, a_k — активности, и в состоянии равновесия сродство обращается в нуль. Обобщенной силе \mathcal{A}_i отвечает обобщенный поток — скорость химической реакции. Вводим координату реакции

ξ_i так, что

$$d\xi_i = dn_k/v_{ik}.$$

Тогда дифференциал свободной энергии

$$dG = \sum_i \mathcal{A}_i d\xi_i$$

и скорость реакции

$$v_i = \dot{\xi}_i = \sum_k L_{ik} \mathcal{A}_k / T = (1/T) \sum_k L_{ik} \sum_l (\partial \mathcal{A}_k / \partial \xi_l)_{T, p} \delta \xi_l;$$

v_i также обращается в нуль в состоянии равновесия. Продукция энтропии равна

$$\sigma = (1/T^2) \sum_{i, k} L_{ik} \mathcal{A}_i \mathcal{A}_k \geq 0. \quad (2)$$

Условие линейности, т. е. близости к равновесию, означает, что

$$\mathcal{A}_i \ll RT.$$

Соотношение (2) дает критерий стабильности равновесия. Следовательно, флуктуация энтропии вблизи равновесия

$$\delta_i S = (1/T) \sum_k \mathcal{A}_k \delta \xi_k \leq 0,$$

или

$$\sum_{[k]} (\partial \mathcal{A}_k / \partial \xi_k)_e (\delta \xi_k)^2 \leq 0,$$

так как $\partial \mathcal{A}_k / \partial \xi_k < 0$.

Отметим, что впервые переменная типа ξ , характеризующая отклонение системы от равновесия, была введена в работе Манделъштама и Леонтовича, посвященной поглощению звука в жидкостях¹⁷.

Простой пример автокаталитической реакции $X + Y \rightleftharpoons 2X$ описывается формулами¹⁰

$$v = \vec{k} [X] [Y] - \overleftarrow{k} [X]^2 \quad (3)$$

и

$$\mathcal{A} = RT [\ln K - \ln ([X]/[Y])].$$

Имеем для флуктуации $\delta [X]$ при постоянном $[Y]$

$$\delta v = \vec{k} [Y] \delta [X] - 2\overleftarrow{k} [X] \delta [X]$$

и, так как вблизи равновесия $v [Y] \approx \overleftarrow{k} [X]$,

$$\delta v = -\overleftarrow{k} [X] \delta [X].$$

Имеем также

$$\delta \mathcal{A} = - (RT/[X]) \delta [X]. \quad (4)$$

Из (4) следует

$$d\sigma = d_J \sigma + d_X \sigma = \sum_i X_i dJ_i + \sum_i J_i dX_i.$$

В нашем случае

$$\begin{aligned} v_i &= v_i^{(e)} + \delta v_i = \delta v_i, \\ A_i &= A_i^{(e)} + \delta A_i = \delta A_i \end{aligned}$$

и

$$T\delta_x\sigma = \sum_i v_i \delta\mathcal{A}_i = \sum_i \delta v_i \delta\mathcal{A}_i.$$

Следовательно,

$$\delta_x\sigma = R\overleftarrow{k} (\delta [X])^2 \geq 0.$$

Это и есть условие устойчивого равновесия.

Значение линейной неравновесной термодинамики для биологии состоит в следующем:

1) термодинамика описывает и объясняет сопряжение (посредством недиагональных коэффициентов L_{ih}) химических и других кинетических процессов, реализуемое в открытых системах;

2) термодинамика дает описание неравновесных стационарных состояний и показывает, что в этих состояниях продукция энтропии минимальна (теорема Глансдорфа и Пригожина¹⁸), т. е.

$$d_x\sigma = \sum_h J_h dX_h \leq 0,$$

где знак равенства относится к стационарному состоянию.

Сопряжение кинетических процессов характерно для биологических систем; им, в частности, определяются важнейшие транспортные свойства биологических мембран и их искусственных моделей. Оказывается, что линейная термодинамика здесь действительно применима (см. ¹⁹).

Рассмотрение стационарных состояний необходимо для дальнейшего развития нелинейной неравновесной термодинамики.

Линейная термодинамика не в состоянии объяснить процессы роста и дифференцировки клеток, возникновение новых структур. Автокатализ вблизи равновесия не дает роста системы, так как катализатор в этих условиях в равной степени ускоряет и прямую, и обратную реакции. Встречающиеся в литературе попытки описания онтогенеза в рамках линейной термодинамики целиком ошибочны (см., например, ²⁰). Вблизи равновесия не реализуемы также периодические процессы, характерные для живых систем. В самом деле, диагонализуя матрицу L_{ih} и тензор $(\partial\mathcal{A}_h/\partial\varepsilon_l)_{T, p}$ (см. ¹⁴), можем написать трансформированные кинетические уравнения

$$v_i = \dot{\xi}'_i = \lambda_i \delta\xi'_i$$

с решениями

$$\delta\xi'_i = \delta\xi_i^{(0)} e^{-t/\tau_i},$$

где $\tau_i = -\lambda_i^{-1} > 0$, т. е. отклонение от равновесия затухает экспоненциально, без осцилляций.

В статье Пригожина и Николиса, публикуемой в этом же выпуске «Успехов», дан очерк нелинейной неравновесной термодинамики. Нелинейность и неустойчивость могут трактоваться методами термодинамики, если локальная энтропия выражается через те же переменные, что и равновесная система. Функция распределения координат и скоростей не сильно отклоняется от равновесной. Возникновение новой структуры — диссипативной структуры — в открытой системе всегда является результатом неустойчивости. Флуктуации усиливаются в области, удаленной от равновесия (см. также ²¹). Флуктуация вблизи устойчивого стационарного (но не равновесного) состояния характеризуется условием «избыточной продукции энтропии»:

$$\delta_x\sigma = \sum_h \delta J_h \delta X_h \geq 0.$$

Для химической системы

$$T\delta_{x\sigma} = \sum_k \delta v_k \delta A_k \geq 0.$$

Стационарное состояние оказывается неустойчивым, если $\delta_{x\sigma} < 0$. Вернемся к реакции $X + Y \rightleftharpoons 2X$. Вдали от равновесия, в отличие от (3),

$$v = \vec{k} [X] [Y]$$

и при постоянном $[Y]$ $\delta v = \vec{k} [Y] \delta [X]$. Значение $\delta \mathcal{A}$ по-прежнему дается (4). Имеем

$$\delta_{x\sigma} = -\vec{k} R ([Y]/[X]) (\delta [X])^2 < 0,$$

т. е. при постоянном значении $[Y]$ такая система нестабильна и не может достичь стационарного состояния.

Пригожин и его сотрудники показали, что в результате химических нестабильностей автокаталитические гомогенные системы могут вдали от равновесия образовывать структурные неоднородности в пространстве и времени, могут создавать осциллирующие структуры. Такие структуры неравновесны — это диссипативные структуры. Они получены *in vitro* в ряде работ Жаботинского (см. ²²), некоторые из них цитируются Пригожиным и Николисом. Есть веские основания думать, что «биологическое структурирование» в онтогенезе имеет именно такой характер.

Следует подчеркнуть, что нестабильности в химических реакциях, в частности, в цепных процессах (взрывные реакции) ²³, были ранее детально изучены школой Н. Н. Семенова (см. ²⁴). Заслуга Пригожина состоит в построении феноменологической обобщенной термодинамики, в создании формализма, применимого как к равновесным, так и к диссипативным системам.

5. Таким образом, весьма общие физические представления оказываются в принципе применимыми к рассмотрению эволюции и вида, и организма — онтогенеза и филогенеза. Противоречие между термодинамикой и биологической эволюцией тем самым снимается.

Следующий шаг должен состоять в построении уже не феноменологической, но атомно-молекулярной теории биологической эволюции, учитывающей реальное строение и свойства биологически функциональных молекул. Основное явление, которое требует физического истолкования, — естественный отбор. Возникает задача его интерпретации в точных молекулярных терминах, т. е. в конечном счете на языке квантовой механики. Как мы видели, такого рода задачи представлялись Вигнеру неразрешимыми.

Какими понятиями и представлениями следует здесь руководствоваться? Имеются попытки истолковать эволюцию на основе идей теории информации, оперирующей только понятием количества информации. Крупнейший советский биолог И. И. Шмальгаузен «перевел» эволюционное учение на язык этой теории ²⁵. Такой «перевод» сильно проясняет картину, делает ее четкой и физически содержательной. Из эволюционного учения устраняются рецидивы качественных спекуляций и телеологии. Однако эти важные работы не решают указанную задачу. Причина этого ясна. Объем информации элементарен энтропии. Следовательно, теория информации, пользующаяся этим понятием, не может дать большее, чем термодинамика в ее классической форме, не рассматривающая кинетику образования диссипативных структур. Для интерпретации биологических явлений необходимо исследование возникновения информации,

инструктивного, программирующего действия молекулярной и надмолекулярной информации, т. е. изучение ценности информации, а не только ее количества, выраженного в битах (или в *кал/град*). Существенна прежде всего ценность информационной, инструктирующей программы в естественном отборе, в селекции.

Неимоверная сложность биологически эволюционирующих систем — популяций живых организмов — делает пока что нереальным построение физической теории эволюции в целом. Очевидна необходимость рассмотрения более простых моделей, и прежде всего молекулярной добиологической эволюции. Современное естествознание исходит из теории абиогенного происхождения жизни, впервые развитой А. И. Опариним²⁶. Согласно этой теории информационные макромолекулы типа нуклеиновых кислот и белков могли возникать из сравнительно простых органических соединений, образовавшихся на Земле в условиях ее первичной восстановительной атмосферы. Возможность возникновения аминокислот, нуклеотидов и т. д. из очень малых и простых молекул при действии электрического разряда или коротковолнового облучения доказана экспериментально (см. ²⁷).

В обширном труде¹⁰, а также в сжатом его изложении, публикуемом в этом выпуске «Успехов», лауреат Нобелевской премии М. Эйген излагает созданную им теорию добиологической эволюции макромолекул. Эта работа имеет важное значение как для решения обсуждаемой здесь проблемы соотношения физики и биологии, так и для дальнейшего развития науки.

Эйген рассматривает открытую систему, обменивающуюся с окружением мономерами. Внутри системы происходит полимеризация и деструкция образующихся полимеров. Полимеризация протекает путем самоинструктированной репродукции для любой последовательности единиц, в том числе и ошибочных копий. Эти процессы описываются кинетическими уравнениями, вообще говоря, нелинейными, учитывающими неточное копирование макромолекул — мутации. Такая система обнаруживает пороговые свойства, сегрегацию: если параметры, характеризующие скорость репродукции, превышают параметры, характеризующие скорость распада макромолекул, то макромолекулы растут. При обратном соотношении они «вымирают». Однако наличие внешних ограничений — постоянных реакционных сил или постоянных реакционных потоков — создает в системе отбор. В уравнениях появляется сложный, но физически осмысленный параметр — селекционная ценность, — и находится критерий селекции. Приближенное решение уравнений показывает, что с течением времени «вымирают» все макромолекулы, за исключением вида, обладающего максимальной селекционной ценностью.

В биологической литературе теория Дарвина зачастую трактуется как тавтология — выживание наиболее приспособленного есть выживание выживающего. Теория Эйгена показывает, что это не так. Критерий селекции, непосредственно связанный с наложенными внешними условиями, дает физическое определение термина «наиболее приспособленный».

Однако изложенная детерминистическая трактовка отбора недостаточна. Она не учитывает случайности возникновения мутантов, того, что автокаталитическое усиление приводит к макроскопическому выражению неопределенных микроскопических событий. Она не учитывает также статистических флуктуаций, которым подвергается процесс роста.

Доляно, следовательно, конкретно изучить соотношение случайности и необходимости в макромолекулярном естественном отборе. Эйген решает эту задачу, пользуясь математическим аппаратом цепей Маркова. Результаты анализа показывают, что выводы из детерминистической теории

подлежат определенным изменениям. Малые селекционные преимущества лишь в редких случаях дают макромолекулам шансы «выжить» и занять доминирующее положение. Процесс селекции является стохастическим, неопределенным. Но и здесь сохраняется физически осмысленный критерий отбора.

Теория Эйгена полностью согласуется с термодинамической теорией стационарных состояний Пригожина и Глансдорфа и опирается на нее. Введение «селекционной ценности» означает построение теории информации, включающей возникновение информации. Информация является молекулярным свойством, она оценивается по способности макромолекул к авторепродукции.

Далее Эйген обращается к конкретным биополимерам. Исходя из экспериментальных результатов, полученных в молекулярной биофизике, Эйген анализирует способность нуклеиновых кислот и белков к реализации устойчивого отбора. В отличие от белков, нуклеиновые кислоты обладают свойством самоинструментированной сборки из мономеров вследствие комплементарности «материнской» и «дочерней» цепей. Однако эта комплементарность не абсолютна, и расчет, учитывающий данные опыта, показывает, что одни лишь нуклеиновые кислоты не могут обеспечить отбор макромолекул с достаточно большим информационным содержанием. Напротив, белки без нуклеиновых кислот лишены внутренней комплементарности, они содержат «слишком много» информации. Это означает слишком малую вероятность самоусиливающейся мутации, неспособность системы освободиться от сети «паразитарных» связей.

Эйген показывает, что реальный гиперцикл, построенный из нуклеиновых кислот и синтезируемых с их участием белков-ферментов, в свою очередь определяющих репродукцию нуклеиновых кислот и белковый синтез, обеспечивает отбор макромолекул с объемом информации, достаточным и необходимым для возникновения живой системы. Тем самым раскрывается физический смысл генетического кода.

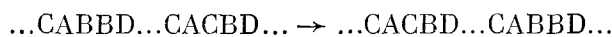
Эйген смог сопоставить теорию с экспериментом, проанализировав результаты, полученные Шпигельманом²⁸. Изложим вкратце содержание этих важных работ.

Так называемый Q β -фаг, заражающий бактериальные клетки, синтезирует свою собственную РНК-репликазу. Это — фермент, катализирующий репликацию РНК фага, т. е. его размножение.

Q β -репликаза вполне специфична — она узнает только Q β -РНК, но не какую-либо другую РНК. Шпигельман провел опыты по «эволюции в пробирке». Репликаза и активированные мономеры (трифосфатнуклеозиды) помещались в пробирку, в которую в качестве затравки, матрицы, вводилось малое количество Q β -РНК. Проходил матричный репликационный синтез РНК. Малая доля синтезированной РНК переносилась в следующую пробирку, содержащую репликазу и мономеры, и т. д. При этом постепенно уменьшалось время инкубации реакционной смеси. Всего было сделано до 80 переносов. В конечном счете получались молекулы РНК, утратившие до 85% своих исходных звеньев, но по-прежнему взаимодействующие с репликазой. Таким образом проводилась селекция тех молекул РНК, которые быстрее всего синтезируются.

6. В работе Эйгена предпринята попытка построить физическую теорию естественного отбора — на молекулярном уровне. Общий вывод о решающих селекционных и эволюционных преимуществах нуклеиново-белковых гиперциклов совершенно убедителен. Однако причины этих преимуществ не сводятся к указанным Эйгеном.

И. М. Лифшиц обратил внимание на то, что теория Эйгена не учитывает одного важного обстоятельства. Селекционная ценность, выражаемая кинетическим параметром $W_i^{(0)}$, не однозначно коррелирует с первичной структурой цепи. В цепи могут возникать мутации, и матричный синтез может происходить с ошибками без того, чтобы параметр $W_i^{(0)}$ изменился. Матричная редупликация основана на узнавании отдельных единиц и их ближайших соседей. Таким образом, например, двойная мутационная замена



не может сказаться на значении $W_i^{(0)}$, т. е. в конечном счете на скорости синтеза цепи как целого.

Двойная мутация, конечно, маловероятна. Единичная замена звена цепи меняет $W_i^{(0)}$, но при большом числе звеньев N это изменение очень мало. Относительное изменение скорости матричного синтеза при замене одного звена имеет порядок величины N^{-1} . Допустим, что в результате замены $W_i^{(0)}$ увеличилась на соответствующую малую величину. Селекция требует времени. Если за время преимущественного выживания «главных копий» появится вторая мутация, возвращающая $W_i^{(0)}$ к прежнему значению, то новая «главная копия» не возникнет. Следовательно, селекционная ценность $W_i^{(0)}$ не выражает ценность информации.

Как бы ни были малы вероятности мутаций и ошибок репликации, через достаточное время в системе будут накапливаться цепи, вырожденные по значению $W_m^{(0)}$, но различающиеся первичной структурой. Если цепи достаточно длинные, то число таких вырожденных макромолекул станет очень большим. В конечном счете наиболее вероятному состоянию системы будет соответствовать максимальное разнообразие первичных структур цепей с одинаковыми значениями $W_m^{(0)}$. Селекционное равновесие оказывается неустойчивым. Вслед за стадией селекции, строго рассмотренной Эйгеном, наступает стадия релаксации к вырожденному состоянию. Тем самым система будет не эволюционировать, но деградировать. Селекция на первой стадии не эквивалентна эволюции.

Эйген показывает, что истинная самоинструментированная репродукция, как и комплементарная репродукция полинуклеотидных цепей, не может обеспечить селекцию достаточно длинных информационных макромолекул вследствие ограниченной специфичности узнавания. Но дело не только в этом. В силу сказанного эти типы репродукции даже при гораздо более точном узнавании должны неизбежно привести к вырождению системы.

Информация, содержащаяся в цепи, не приобретает ценности в простой или комплементарной репродукции, так как при этом узнается не первичная структура цепи в целом, но отдельные последовательные единицы. Информация цепи приобретает ценность в двух случаях: во-первых, при трансляции первичной структуры полинуклеотида в первичную структуру полипептида; во-вторых, при наличии фермента, ускоряющего матричную редупликацию (репликаза, полимераз) и узнающего достаточно протяженный участок полинуклеотидной цепи. В первом случае ценностью обладает вся транслируемая информация, во втором случае — лишь информация, содержащаяся в участке цепи, узнаваемом репликазой.

Описанные опыты Шпигельмана (см. 28), в которых реализована селекция молекул Q β -РНК, относятся ко второму случаю. РНК-репликаза узнает значительный участок цепи РНК. Именно этот участок имеет информационную и селекционную ценность. Поэтому этот участок отбирается при многократных пассажах системы, проводимых в условиях

постепенного уменьшения времени инкубации. Участки цепи РНК, лишенные селекционной ценности, в этом процессе утрачиваются.

Трансляция создает селекционную ценность ДНК вследствие биологической функциональности синтезируемых белков. Трансляция состоит в перекодировке информации. Ценность информации, содержащейся в белковой цепи, определяется тем, что биологическая функция белка с высокой степенью специфичности задана его первичной структурой. Иными словами, функциональная пространственная структура белка определена информационной последовательностью аминокислотных остатков. Селекция белков идет по их пространственным структурам. Но это влечет за собой селекцию первичных структур белков и, следовательно, первичных структур тРНК и ДНК.

И тот, и другой механизм приобретения ценности информацией, содержащейся в ДНК, реализуются в рассмотренном Эйгеном гиперцикле.

Эйген справедливо подчеркивает решающие селекционные и эволюционные преимущества нуклеиново-белковых гиперциклов. Подлинная селекция и эволюция возможны именно для таких систем. Но можно ли их назвать пребиологическими? Не является ли такой гиперцикл простейшей моделью реальной биосинтетической системы клетки? Следующий шаг в моделировании клетки мог бы состоять в том, что побочные белки гиперцикла, не катализирующие синтеза РНК, создают мембраны, компартментализацию, изменяя граничные условия системы. В модели реплика 29 мембраны непосредственно определяют редупликацию ДНК.

Пребиологическая селекция нуклеиновых кислот могла бы возникать при наличии случайно образовавшихся полипептидов с репликационной активностью. Ферментативный катализ редупликации резко увеличивает ее скорость и тем самым селекционную ценность $W_i^{(0)}$. Однако пока цикл не замкнут, т. е. пока возникновение репликаз не инструктировано нуклеиновыми кислотами, такая селекция неустойчива и бесперспективна для эволюции.

Как пишет Эйген, существование гиперцикла определяется наличием кода и механизма трансляции. Вопрос о способе возникновения кода и его эволюции к современной ситуации остается открытым, несмотря на ряд разумных спекуляций (см. 10, 30). Сегодня имеют реальное значение другие проблемы, а именно — связь между первичной и функциональной пространственной структурой белка и соответствующий не случайный характер кода.

В работах 31 было показано, что современный код обладает определенной надежностью — единичные мутации, приводящие к замене полярных аминокислот на неполярные и наоборот, вдвое менее вероятны, чем мутации, сохраняющие класс остатков. Это положение может быть уточнено и развито.

В грубом приближении пространственная форма белковой глобулы определяется соотношением гидрофобных и гидрофильных аминокислотных остатков в белковой цепи 32 33. Степень гидрофобности может быть, согласно Ч. Тэнфорду, охарактеризована изменением свободной энергии ΔF при переносе аминокислоты из этанола в воду 34. 20 аминокислот располагаются в ряд, начиная с триптофана ($\Delta F = 3000$ кал/моль) и кончая глутамином ($\Delta F = -100$). Для глицина, не имеющего бокового привеса, $\Delta F = 0$. Вычислим среднюю разность ΔF при произвольном замещении любого аминокислотного остатка на любой. Она составляет 1280. Обозначим кодон РНК xyz . Величина ΔF для замещения аминокислотного остатка вследствие однократного мутационного замещения нуклеотида равна при замене в x 1000, в y 1280, в z 340. В среднем по всем трем нуклеотидам $\overline{\Delta F} = 870$, что существенно меньше 1280. Среднее значе-

ние $\overline{\Delta F}$ гидрофобностей исходного и замещающего остатка для 70 мутантов человеческого гемоглобина составляет 834, для шести цитохромов — 900, для мутантов триптофан-синтетазы А — 1030. Анализ 423 замещений при сопоставлении шести гомологичных белков разных видов (цитохром С, гемоглобина, инсулина А и В, ферредоксин) дает $\overline{\Delta F} = 772$.

Брандтс³³ показал, что для понимания структуры глобулы рационально разбить аминокислотные остатки на три группы: гидрофобные (Г), располагающиеся внутри глобулы (аланин, валин, изолейцин, лейцин, метионин, пролин, тирозин, треонин, триптофан, фенилаланин), полярные или заряженные (П), располагающиеся на поверхности глобулы (аргинин, аспарагиновая кислота, гистидин, глутаминовая кислота, лизин) и нейтральные (Н), располагающиеся и внутри, и на поверхности глобулы (аспарагин, глицин, глютамин, серин, цистеин)³³. При случайных заменах доля наиболее опасных замен П → Г и Г → П составляет 26,3%, доля наименее влияющих на структуру глобулы замен П → П и Г → Г 29,0%. Эти числа относятся друг к другу как 1,0:1,4. Замены, определяемые единичными мутациями в кодонах, характеризуются долями 12,2 и 41,8% — отношение уменьшено до 1,0:3,4.

Таким образом, код обеспечивает неслучайный характер мутаций и высокий уровень устойчивости для типа остатков. Тем самым определенной мутационной устойчивостью обладает и пространственная структура глобулы. Из этих фактов следует важная роль водного окружения в формировании кода — важны свойства аминокислот, определяемые этим окружением. Следовательно, водная среда должна непосредственно учитываться при рассмотрении молекулярной селекции и эволюции.

Идеи и методы расчета, развитые Эйгеном, обещают многое. Можно думать, что, исходя из них, удастся проанализировать и более сложные селекционные и эволюционирующие системы — подойти к построению теории дифференциации клеток, морфогенеза, синтеза антител и т. д.

7. Изложенное показывает, что при исследовании основных теоретических проблем биологии мы доходим до молекулярного уровня организации системы. Истинное истолкование биологических явлений — атомно-молекулярное. Теория Эйгена принадлежит к области молекулярной биологии, молекулярной биофизики.

Построение молекулярной биологии означает наведение надежного моста между физикой и биологией. Постановка и решение проблемы генетического кода, раскрытие молекулярной природы наследственности и изменчивости (мутаций) в конечном счете сводится к квантовомеханической трактовке этих явлений.

Область физики, посвященная изучению строения и свойств белков, нуклеиновых кислот и других биологически функциональных молекул, именуется молекулярной биофизикой.

Очевидно, что изучение изолированных биологических молекул не выдвигает никаких эпистемологических проблем. Молекула белка или нуклеиновой кислоты, как таковая, не живет и в этом смысле не отличается от молекулы любого другого вещества. Это, однако, не означает, что биологически функциональные молекулы (макромолекулы) лишены специфических свойств. Именно эти свойства ответственны за биологическое поведение, ими определяется жизнедеятельность организмов и биологическая эволюция.

Макромолекулы белков и нуклеиновых кислот — информационные молекулы. Первичная структура таких цепных молекул, т. е. последовательность разнотипных звеньев (20 типов в белках и 4 в ДНК) эквивалентна некоторому тексту, имеющему вполне определенный физический смысл.

Сообщение, записанное в ДНК, программирует синтез белков, т. е. наследственность организма. Белковые тексты ответственны за все многообразное функционирование белков и, прежде всего, за ферментативный катализ. Пользуясь выражением Эйгена, можно сказать, что функция ДНК законодательная, а белков — исполнительная. Обе функции имеют химический характер — клетка и организм являются сложнейшими химическими машинами.

Специфичность биополимеров не сводится к наличию первичной структуры. Само их цепное строение определяет особые физические свойства. Как синтетические, так и биологические макромолекулы представляют собой цепи, обладающие той или иной степенью гибкости. Гибкость означает способность цепи приобретать различные конформации в результате поворотов атомных групп вокруг единичных химических связей. Синтетические гомополимерные молекулы сворачиваются в растворе в статистические флуктуирующие клубки. Современная теория равновесных физических свойств таких клубков — статистическая механика цепных молекул — основывается на поворотно-изомерной модели³⁴. Каждое звено цепи может находиться в нескольких различных дискретных конформационных состояниях. Конформационная статистика макромолекул, рассматриваемых как кооперативные системы, позволяет вычислить размеры, дипольные моменты, поляризуемости макромолекулярных клубков, построить теорию растворов полимеров, теорию упругости каучука³⁵.

Дальнейшее углубление теории начато в работах И. М. Лифшица³⁶, в которых учтено наличие «памяти» в макромолекулярной цепи, т. е. фиксированной последовательности химических связей. Тем самым даже гомополимерная цепь неравновесна. Это приводит к особенностям флуктуационного поведения, ответственным за специфические свойства беспорядочных клубков и организованных полимерных глобул.

Как показывает теория Лифшица, компактная гомополимерная глобула должна состоять из сравнительно жесткого ядра и сильно флуктуирующей оболочки. Значения свободной энергии, принимаемые такой системой, дискретны. Глобула, являющаяся упрощенной моделью молекулы белка, представляет собой совершенно своеобразную статистическую систему.

Однако реальная белковая глобула несравненно более сложна. Ее пространственное строение определяется фиксированной последовательностью в цепи различных аминокислотных остатков, взаимодействующих друг с другом. Эти звенья сравнительно точно локализованы в пространстве; глобула представляет собой «аперидический кристалл» (ср.⁴), динамически организованную систему. Белковая молекула есть своего рода машина, действующая вследствие точно согласованного поведения всех ее деталей. Несмотря на то, что природа сил, действующих в глобуле, ясна, — мы еще далеки от построения ее физической теории. Так, еще не решена задача установления пространственной структуры глобулы, исходя из известной последовательности аминокислотных звеньев в цепи. С еще большими трудностями встречается построение физической теории, объясняющей функциональность белковых молекул.

Функции белков и нуклеиновых кислот имеют химический характер. Так, белки-ферменты служат катализаторами любых химических процессов в клетке, нуклеиновые кислоты — неперенные участники биосинтеза белка. В то же время в этих процессах главную роль играют конформационные перестройки биополимерных молекул, зависящие от гибкости полимерных цепей, их способности к поворотной изомеризации.

Взаимодействия биополимеров друг с другом и с малыми молекулами, определяющие процессы молекулярного узнавания, создаются

сравнительно слабыми межмолекулярными силами и имеют кооперативный характер. Конформационные перестройки оптимизируют эти взаимодействия.

Современные представления о природе ферментативной активности исходят из идеи об индуцированном структурном соответствии фермента и субстрата (реагента), реализуемого в результате указанных перестроек. Эта идея была впервые выдвинута Д. Кошландом (см. 37).

Макромолекулы белков и нуклеиновых кислот не имеют специфических электронных свойств как целостные системы и в этом смысле подобны диэлектрикам, а не полупроводникам или ферромагнетикам. Особенности электронного, т. е. химического, поведения биополимеров связаны с их конформационной лабильностью. Химический электронный процесс определяется конформационными превращениями. И наоборот, электронное воздействие на биополимер вызывает эти превращения. Соответственно, основная проблема современной физической теории биополимеров состоит в теоретическом и экспериментальном исследовании электронно-конформационных взаимодействий (ЭКВ) ³⁸.

Законно задаться вопросом о возможности разделения сложного процесса на движение электронов и движение конформационное. Это возможно по тем же причинам, по которым разделяются электронные и колебательные переходы в молекулярных спектрах (теорема Борна — Оппенгеймера). Конформационное движение есть движение ядер, происходящее во много раз медленнее, чем перестройка электронной структуры. Теория ЭКВ естественно применяет квантовую механику к исследованию свойств биополимеров. Сделаны первые попытки построить физические модели для ферментативной активности ³⁹, для функционирования биоэнергетических мембран ⁴⁰.

Теория биологических макромолекул и надмолекулярных биологических систем (мембраны и др.) развивается на основе достижений теоретической физики твердого тела. Представляется перспективным оперирование понятием конформона — условной квазичастицы, представляющей сдвиг электронной плотности и вызываемые им локальные конформационные перестройки в биологической молекуле или надмолекулярной структуре ⁴¹. Необходимо развить теорию конформона, рядом особенностей отличающегося от полярона и деформона.

Недавно появилась важная работа Куна ⁴², в которой предложена разумная модель пребиологической и биологической эволюции, начинающейся с коротких цепей РНК. Эта модель свободна от недостатка модели Эйгена, обсуждаемого на стр. 509; ценность информации, содержащейся в РНК, определяется сворачиванием ее цепей в третичную структуру.

8. И биологические макромолекулы, и органоиды клетки, и клетка, и организм представляют собой сложные, динамические, а не статистические, химические машины, характеризующиеся гетерогенностью и чрезвычайной индивидуализацией структуры. На всех уровнях строения мы встречаемся с весьма точным и определенным регулированием поведения системы в пространстве и времени. Естественно, что новые разделы науки — кибернетика, теория информации, теория автоматического регулирования — эффективно применяются в биологии. Принципиальное отличие биологической системы от машин, которые умеет сегодня создавать человек, состоит прежде всего в природе сигнализации. В клетке, в организме сигналами служат молекулы, их источниками, преобразователями и рецепторами также являются молекулярные структуры. Так, молекулу фермента следует считать преобразователем сигнала — молекулы субстрата

(реагента) в молекулу продукта. Не случайно феноменологическое описание сложных ферментативных процессов пользуется методами, привычными для электро- и радиотехники (теория графов; см. ³⁷).

Уже на молекулярном уровне мы встречаемся с нестатистичностью биологических систем. Как уже сказано, их исследование требует, по-видимому, дальнейшего развития идей физики твердого тела, включающего изучение состояний частичного равновесия, характеризуемого наличием памяти или (и) топологических ограничений. В таких частично равновесных системах возможно появление своеобразных критических ситуаций, приводящих к самоорганизации пространственных структур, в конечном счете макроскопических. Такие системы способны эволюционировать. Исследования в этих направлениях начаты И. М. Лифшицем.

«Биологические машины» возникают из неупорядоченных систем. Основная трудность теории состоит в количественном, физически осмысленном решении проблемы «случайность — необходимость», т. е. проблемы соотношения между стохастическим, флуктуационным поведением системы и ее закономерными результирующими свойствами в пространстве и времени. Эта проблема поставлена в натурфилософском этюде лауреата Нобелевской премии Моно ⁴³. Автор вводит понятие «телеономии», т. е. наличия запрограммированного плана развития биосистемы. Однако, оставаясь в рамках чисто биологического рассмотрения, Моно, естественно, не может решить поставленную задачу. Несравненно более содержательны идеи Эйгена. Можно думать, что учет стохастики позволит объяснить ряд свойств и таких систем, поведение которых сегодня рассматривается как целиком детерминированное, — молекул ферментов, мембран и других надмолекулярных структур.

Чрезвычайная сложность и своеобразие биологических систем очевидны. Физика живой природы находится на начальной стадии своего развития. Ее крупные достижения относятся пока главным образом к молекулярному уровню организации. Однако за последние десятилетия началось продвижение по путям, несомненно, ведущим к цели, — к познанию целостных биологических систем как материальных тел, подлежащих физическому исследованию.

Все, чего добились молекулярная биология, физика, кибернетика, не свидетельствует о существовании в биологии каких-либо границ применения современной физики. Дальнейшее развитие биофизики, по-видимому, не встретится с необходимостью построения «новой физики». неизбежно введение новых понятий, — например ценности информации, — по познанию живой природы не приводит ни к каким противоречиям с основами физики — термодинамики, статистики, кинетики, квантовой механики и т. д. В этом смысле биофизика, как особая отдельная наука, не существует. Есть единая физика, которая в результате грандиозных успехов биологии обращается сейчас к исследованиям живой природы.

Мы многого ждем от этих исследований.

Институт молекулярной биологии
АН СССР

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Н. Бор, Атомная физика и человеческое познание, М., ИЛ, 1961.
2. Н. Бор, УФН 76, 21 (1962).
3. М. В. Волькенштейн, Перекрестки науки, М., «Наука», 1972.
4. Э. Шрёдингер, Что такое жизнь с точки зрения физики? М., ИЛ, 1947.
5. W. Elsasser, The Physical Foundation of Biology, Oxford, Pergamon Press, 1958.
6. Х. Равен, Оогенез, М., «Мир», 1964.

7. М. В. Волькенштейн, Молекулы и жизнь, М., «Наука», 1965.
8. М. А п т е р, Кибернетика и развитие, М., «Мир», 1970.
9. Е. В и г н е р, Этюды о симметрии, М., «Мир», 1971.
10. М. E i g e n, Naturwiss. 58, 465 (1971) (в изд-ве «Мир» в 1973 г. выйдет перевод книги М. Эйгена «Самоорганизация материи и эволюция биологических макромолекул»).
11. Э. С. Бауэр, Теоретическая биология, М.—Л., Изд-во ВИЭМ, 1935.
12. Б. П. Токин, Теоретическая биология и творчество Э. С. Бауэра, Л., Изд-во ЛГУ, 1965.
13. L. von Bertalanffy, Biophysik des Fließgleichgewichtes, Braunschweig, Vieweg, 1953.
14. L. Onsager, Phys. Rev. 37, 405; 38, 2265 (1931).
15. И. Пригожин, Введение в термодинамику необратимых процессов, М., ИЛ, 1964.
16. Th. De Donder, L'Affinité, P., Gauthier-Villars, v. 1, 1928; v. 2, 1931, v. 3, 1934.
17. Л. И. Мандельштам, М. А. Леонтович, ЖЭТФ 7, 438 (1937); то же; Л. И. Мандельштам, Полное собрание трудов, т. 4, М., Изд-во АН СССР, 1947, стр. 176.
18. P. Glansdorff, I. Prigogine, Thermodynamic Theory of Structure, Stability and Fluctuations, London—New York—Sydney—Toronto, Wiley-Interscience, 1971 (в изд-ве «Мир» в 1973 г. выйдет перевод: П. Глансдорф, И. Пригожин, Термодинамическая теория структуры, устойчивости и флуктуаций).
19. A. Katchalsky, P. Curran, Nonequilibrium Thermodynamics in Biophysics, Cambridge, Harvard Univ. Press, 1965.
20. А. И. Зотин, Р. С. Зотина, J. Theor. Biol. 17, 58 (1967); Биофизика 13, 340 (1968); Ж. общ. биол. 28, 82 (1967); 30, 94 (1969).
21. P. Glansdorff, I. Prigogine, Physica 20, 773 (1954); 30, 351 (1964); 31, 1242 (1965); 46, 344 (1970).
22. А. М. Жаботинский, Диссертация на соискание ученой степени доктора физ.-матем. наук (ИБФ АН СССР, Пущино на Оке, 1971).
23. Н. Н. Семенов, Цепные реакции, М., Госхимтехиздат, 1934.
24. Л. Э. Гуревич, Основы физической кинетики, Л.—М., Гостехиздат, 1940.
25. И. И. Шмалъгаузен, Кибернетические вопросы биологии, «Наука», Новосибирск, 1968; Факторы эволюции, М., «Наука», 1968.
26. А. И. Опарин, Возникновение жизни на Земле, М., Изд-во АН СССР, 1957.
27. М. Кальвин, Химическая эволюция, М., «Мир», 1971.
28. S. Spiegelman, Quart. Rev. Biophys. 4, 213 (1971).
29. F. Jacob, S. Brenner, F. Cuzin, Cold Spring Harbor Sump. Quant. Biol. 28, 329 (1963).
30. F. H. C. Crick, Sci. American 207(4), 66 (1962); C. Woese, Bio Science 20, 471 (1970).
31. М. В. Волькенштейн, Генетика, № 2, 54 (1965); № 4, 119 (1966); Biochim. Biophys. Acta 119, 421 (1966); М. В. Волькенштейн, Ю. Б. Румер, Биофизика 12, 10 (1967).
32. H. Fisher, Proc. Nat. Acad. Sci. US 51, 1285 (1964).
33. H. Vrandts, сборник Structure and Stability of Biological Macromolecules, N. Y., M. Dekker, Inc., 1969.
34. М. В. Волькенштейн, ДАН СССР 78, 879 (1951); ЖФХ 26, 1072 (1952).
35. М. В. Волькенштейн, Конфигурационная статистика полимерных цепей, М.—Л., Изд-во АН СССР, 1959; Т. М. Бирштейн, О. Б. Птицын, Конформации макромолекул, М., «Наука», 1964; П. Флори, Статистическая механика цепных молекул, М., «Мир», 1971.
36. И. М. Лифшиц, ЖЭТФ 55, 2408 (1968).
37. М. В. Волькенштейн, Физика ферментов, М., «Наука», 1967.
38. М. В. Волькенштейн, Изв. АН СССР, сер. биол., № 6, 805 (1971).
39. М. В. Волькенштейн, Р. Р. Догонадзе, А. К. Мадумаров, З. Д. Урушадзе, Ю. И. Харкац, Мол. биол. 6, 431 (1972).
40. Н. Чернавская, Д. Чернавский, Л. Григоров, сборник «Колебательные процессы в биологических и химических системах», т. 2, М., «Наука», 1971; Л. А. Блюменфельд, В. К. Кольтовер, Мол. биол. 6, 161 (1972); D. Green, Proc. Nat. Ac. Sci. USA 67, 544 (1970).
41. M. V. Volkenstein, J. Theor. Biol. 34, 193 (1972).
42. H. Kuhn, Angew. Chem. 84, 838 (1972).
43. J. Monod, Le Hasard et la Nécessité, P., Seuil, 1970.